



TITLE:

急性膀胱炎に対するTSP錠と抗生物質との併用効果について

AUTHOR(S):

定延, 和夫; 正司, 武夫; 西村, 保昭; 宮崎, 重

CITATION:

定延, 和夫 ...[et al]. 急性膀胱炎に対するTSP錠と抗生物質との併用効果について. 泌尿器科紀要 1967, 13(11): 853-857

ISSUE DATE:

1967-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113223>

RIGHT:

急性膀胱炎に対する TSP 錠と抗生物質との 併用効果について

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

定 延 和 夫
正 司 武 夫
西 村 保 昭
宮 崎 重

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH TSP TABLET AND ANTIBIOTICS FOR ACUTE CYSTITIS

Kazuo SADANOBU, Takeo SHOJI, Yasuaki NISHIMURA and Shigeru MIYAZAKI

*From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Director : Prof. S. Miyazaki)*

A strong proteolytic enzyme preparation, TSP tablet, derived from a new bacterial strain of the Serratia group E₁₅ was administered to patients with acute cystitis in order to study its effectiveness of combination therapy with antibiotics for urinary tract infections.

A total of 70 cases of acute cystitis was divided into 7 groups. The first three groups were given TSP at the dose of 6 tablets a day for 5 days, the second three groups were given placebo at the same dose and duration and the last one group was given other kind of anti-inflammatory enzyme preparation. The each group was accompanied with different antibiotics of 3 kinds, respectively. The effectiveness of the therapy for the urinary tract infection was evaluated by means of Takayasu's scoring method in each group. As the results, the patients treated with TSP showed definitely better clinical effects than those given placebo, especially on the improvement of objective findings such as urinalysis and urinary bacteria.

I. は じ め に

近年、酵素療法の発展は目ざましいものがあり、なかでも蛋白分解酵素の応用は消化酵素剤にはじまり、Innerfield ら¹⁾ がトリプトシンを血栓性静脈炎に、その後 Martin ら²⁾ はキモトリプトシンをシロネズミの腹腔内に投与して抗炎症作用を認めた。

このような知見を端緒として、数種の蛋白分解酵素が抗炎症剤あるいは抗浮腫剤として臨床面に広く使用され、その有用性が認められている。また、これらの蛋白分解酵素が抗菌作用や抗生物質効果増強作用を有することも広く知ら

れている。

今回われわれは、セラチア属に属する1新菌株 E₁₅ の産生する強力な蛋白分解酵素剤 TSP の、尿路感染症に対する抗生物質との併用効果を、急性膀胱炎患者について検討してみたので報告する。なお、実験に用いた TSP 錠は、1錠中に TSP 5mg (10,000 pu) を含有する製剤である。

II. 臨床使用例ならびに効果判定基準

尿路感染症に対する抗生物質の効果判定には、高安ら³⁾ も記しているごとく、慢性感染症患者を対象とすると、その多くが何らかの尿路障害因子を合併してい

て、使用薬剤の効果が存在する障害因子の程度、あるいは質によって左右されることが極めて大である。したがって、これらを対象とした場合には、薬剤の効果判定が非常に困難である。そこで我々は、抗生物質と TSP 錠併用の尿路感染症に対する治療効果をみるために、尿路感染症の中で比較的画一的な病像を示し、明らかな尿路障害因子が認められない単純な急性膀胱炎患者 70 例（女 66 例，男 4 例）を本臨床検査の対象とした。

検査方法は、はじめにも述べたごとく、TSP 錠と抗生物質との併用効果を知る目的で、70 例の患者を 10 例宛、非選択的に（ただし、起因菌は Group 1～5 は桿菌，Group 6 および 7 は球菌）表 1 に示すごとき 7 群に分ち、Group 1, Group 4, Group 6 には

表 1 投与薬剤

Group 1	抗生物質 A+TSP 錠 6Tab.
Group 2	抗生物質 A+TSP-P 錠 6Tab.
Group 3	抗生物質 A+他の消炎酵素剤
Group 4	抗生物質 B+TSP 錠 6Tab.
Group 5	抗生物質 B+TSP-P 錠 6Tab.
Group 6	抗生物質 C+TSP 錠 6Tab.
Group 7	抗生物質 C+TSP-P 錠 6Tab.

TSP 錠を 1 日 6 錠，Group 2, Group 5, Group 7 には TSP-P 錠（TSP 錠の placebo）を 1 日 6 錠，Group 3 にはすでに市販されている他の消炎酵素剤（1 錠中塩化リゾチーム 10mg）を 1 日 3 錠，それぞれ 5 日間内服投与し，また Group 1, 2, 3 には抗生物

表 2

症 状 所 見		高 安 式 配 点		
		有	改 善	無
自覺症状	頻 尿	2	1	0
	排 尿 痛			
尿 所 見	赤 血 球	6	3	0
	白 血 球			
細 菌	検 鏡	4	2	0
	培 養			
総合判定	著 効	0		
	有 効	1 ～ 6		
	無 効	7 ～		

高安他・日泌尿会誌，57，491，1966.

質 A（アミノペニシリン 500mg Inj）Group 4, 5 には抗生物質 B（メタコリマイシン 400mg 分 4 内服）Group 6, 7 には抗生物質 C（1 カプセル中塩酸オキシテトラサイクリン 125mg，スルファメチゾール 250mg，塩酸フェナゾピリジン 50mg のカプセル剤，4cap. 分 4 内服）を各々 5 日間連続併用して治療効果を比較検討した。

なお、効果の判定基準は、高安らの試案配点による化学療法剤の効果判定基準（表 2）にしたがった。

III. 臨 床 成 績

女性 66 例，男性 4 例，計 70 例の単純な急性膀胱炎患者を、前述のごとき 7 群に分ち、治療効果を比較検討したが、その成績は表 3（Group 1～Group 7）に示すごとくであり、全体としては表 4 に見るごとく、著効 17 例，有効 41 例，無効 12 例で，82.9% に著効ないし有効の成績を得た。これを TSP 錠併用群（Group 1, 4, 6），TSP-P 錠併用群（Group 2, 5, 7）とでその効果を比較してみると，表 4 に示したごとく，TSP 錠併用群では 30 例中著効 7 例，有効 19 例で有効率 87%

表 3

Group 1 TSP 錠+抗生物質 A

氏 名	年 令	性	自覚症状	尿所見	細菌	総合判定	臨床効果	原因菌
M. T.	33	♀	1	3	2	6	有効	大腸菌
T. T.	36	♀	0	0	0	0	著効	〃
T. K.	24	♀	0	0	0	0	〃	〃
K. M.	16	♀	1	3	2	6	有効	〃
M. H.	31	♀	1	3	2	6	〃	変形菌
Y. I.	10	♀	0	3	0	3	〃	大腸菌
K. N.	65	♀	0	0	0	0	著効	〃
H. Y.	40	♂	1	3	2	6	有効	〃
K. S.	31	♀	1	3	2	6	〃	〃
M. S.	20	♀	1	3	2	6	〃	〃

Group 2 TSP-P 錠+抗生物質 A

M. O.	31	♀	0	0	0	0	著効	大腸菌
T. T.	22	♀	2	6	4	12	無効	〃
T. T.	50	♀	0	3	0	3	有効	変形菌
S. K.	28	♀	0	3	0	3	〃	大腸菌
I. K.	24	♀	2	3	2	7	無効	〃
S. K.	14	♂	2	3	4	9	〃	〃
M. I.	20	♀	0	3	2	5	有効	〃
M. H.	22	♀	1	3	2	6	〃	〃
K. K.	26	♀	0	0	0	0	著効	〃
T. H.	30	♀	0	0	0	0	〃	〃

Group 3 他の消炎酵素剤+抗生物質 A

E. Y.	38	♀	1	3	2	6	有効	大腸菌
M. T.	36	♀	0	0	0	0	著効	〃
K. H.	24	♀	0	0	0	0	〃	〃
S. T.	30	♀	2	3	4	9	無効	〃
T. H.	25	♀	2	3	0	5	有効	〃
S. A.	31	♀	0	0	0	0	著効	〃
T. S.	22	♀	1	3	2	6	有効	〃
K. S.	20	♀	0	0	0	0	著効	〃
T. T.	34	♀	1	3	2	6	有効	〃
S. K.	20	♀	1	3	2	6	〃	〃

Group 4 TSP 錠+抗生物質 B

F. H.	23	♀	2	6	0	8	無効	大腸菌
Y. O.	25	♀	1	3	0	4	有効	〃
S. N.	42	♀	2	6	4	12	無効	〃
Y. Y.	18	♀	1	3	2	6	有効	一
T. M.	56	♀	0	0	0	0	著効	大腸菌
F. M.	35	♀	0	0	0	0	〃	〃
M. T.	23	♀	1	3	2	6	有効	〃
K. N.	33	♀	1	3	2	6	〃	プロテウス
Y. K.	26	♂	1	3	2	6	〃	大腸菌
K. S.	31	♀	1	3	2	6	〃	〃

Group 5 TSP-P 錠+抗生物質 B

Y. M.	22	♀	1	3	0	4	有効	大腸菌
T. T.	28	♀	0	3	2	5	〃	〃
R. K.	54	♀	0	0	0	0	著効	〃
M. H.	30	♀	2	6	4	12	無効	〃
K. N.	19	♀	1	3	2	6	有効	〃
M. A.	28	♀	1	3	0	4	〃	プロテウス
A. K.	24	♀	1	3	2	6	〃	〃
K. S.	31	♀	0	0	0	0	著効	大腸菌
T. I.	28	♀	2	6	4	12	無効	〃
Y. S.	28	♀	1	3	2	6	有効	〃

Group 6 TSP 錠+抗生物質 C

Y. M.	27	♀	0	6	4	10	無効	ブドー球菌
M. K.	41	♀	1	3	2	6	有効	マイクロコッカスブドー球菌
N. M.	32	♀	0	0	0	0	著効	〃
M. I.	27	♀	1	3	2	6	有効	〃
T. T.	25	♀	0	0	0	0	著効	〃
S. K.	16	♂	1	3	2	6	有効	マイクロコッカスブドー球菌
A. K.	24	♀	2	3	2	7	無効	〃
Y. I.	30	♀	1	3	2	6	有効	〃
Y. O.	32	♀	1	3	0	4	〃	〃
S. M.	21	♀	1	3	2	6	〃	〃

Group 7 TSP-P 錠+抗生物質 C

T. N.	43	♀	1	3	2	6	有効	ブドー球菌
S. M.	22	♀	2	6	4	12	無効	〃
T. M.	22	♀	1	3	2	6	有効	〃
M. N.	25	♀	0	0	0	0	著効	〃
E. N.	41	♀	2	3	0	5	有効	マイクロコッカスブドー球菌
R. Y.	28	♀	1	3	2	6	〃	〃
K. T.	31	♀	1	3	2	6	〃	〃
M. I.	34	♀	2	6	4	12	無効	〃
S. O.	24	♀	1	3	2	6	有効	〃
H. T.	37	♀	1	3	2	6	〃	〃

表4 TSP 錠投与群と TSP-P 錠投与群の比較

			TSP 錠	TSP-P 錠
臨床効果	著	効	7	6
	有	効	19	17
	無	効	4	7
配点平均	自覚症状		0.8	0.9
	尿所見		2.6	2.9
	細菌		1.3	1.7
	総合判定		4.7	5.5

であり、これを対象の TSP-P 錠併用群と比較すると、TSP-P 錠群では30例中著効6例、有効17例、有効率78%で、両者の間に9%の差がみられ、単純な急性膀胱炎に対しても、抗生物質に消炎剤 TSP 錠を併用した場合の方が、治療効果が勝っているのを認めた。

次に、この両者間におけるこの9%の差が、どのような点の相違に基づいているかを知るために、自覚症状、尿所見、尿中細菌の各項目について、その配点平均を比較してみると、自覚症状については TSP 錠併用群では0.8であるが、TSP-P 錠併用群では0.9、尿所見についてはそれぞれ2.6および2.9、尿中細菌についてはそれぞれ1.4および1.7となっており、急性膀胱炎に対しては抗生物質に TSP 錠を併用した場合には、対照に比して主として他覚的所見である尿所見および尿中細菌の改善という点で優れており、自覚症状の改善という点ではそれほど大きな相違がみられないことを知った。

以上の関係をもう少し詳細に抗生物質投与群別に観察してみると、表5に見るごとく抗生物質A投与群 (Group 1, 2, 3) においては、その有効率は TSP 錠併用群 (Group 1) では100%、対照の TSP-P 錠投与群 (Group 2) では70%、他の消炎酵素剤併用群 (Group 3) では90%と、TSP 錠併用群が最も優れた

表 5 投与群別 臨床効果の比較

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	合 計
著 効	3	3	4	2	2	2	1	17
有 効	7	4	5	6	6	6	7	41
無 効	0	3	1	2	2	2	2	12

投与群別 配点平均の比較

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7
自 覚 症 状	0.6	0.7	0.8	1.0	0.9	0.8	1.2
尿 所 見	2.1	2.4	1.8	3.0	3.0	2.7	3.3
細 菌	1.2	1.4	1.2	1.4	1.6	1.6	2.0
綜 合 判 定	3.9	4.5	3.8	5.4	5.5	5.1	6.5

治療効果を示している。これを各項目の配点平均から見ると、やはり自覚症状の改善という点では3者の間にほとんど有意の差が認められないが、尿所見および尿中細菌の改善という点では消炎剤併用群の方が、抗生物質単独投与の場合よりも明らかに優れている。

抗生物質B投与群（Group 4 および 5）においては、TSP 錠投与群、TSP-P 錠投与群ともに、著効2例、有効6例で、有効率80%と両者の間に相違を認めず、Group 別の配点平均の比較において、尿中細菌改善の項で僅かに TSP 錠併用群がやや優っているという成績を得た。

抗生物質C群（Group 6 および 7）についてみると、TSP 錠併用群では著効2例、有効6例、TSP-P 錠使用群では著効1例、有効7例で、ともに有効率80%であったが、Group 別の配点平均を比較すると、自覚症状の項で0.4、尿所見の項で0.6、尿中細菌の項で0.4の差があり、従って総合判定では TSP 錠併用群の方が1.4優れていた。この抗生物質C群は前2者（抗生物質AおよびB群）とは異なり、起因菌が球菌のものであったが、やはり消炎剤を併用した方が、その治療効果が優れていると考えられる。

IV. 総括および考按

一般に感染症に対して抗生物質を濫用することは避けなければならない。ことに尿路感染症においては起因菌が薬剤耐性を獲得し易いといわれているので、抗生物質の使用には充分注意が必要である。そこで尿路感染症に対しては、抗生物質の使用量を少くして、あるいはその投与期間を短縮して同じ効果を期待できる他の薬剤との併用が望ましく、また抗生物質の投与が

菌の増殖を阻止するには有効であるが、これだけでは完全に感染症を治癒せしめ得ないような場合には、菌を破壊する作用を有する他の生体の種々な機構の仲介によって感染症を治癒せしめることが考えられる。尿路感染症の治療に際し、抗生物質に蛋白分解酵素を併用することは、両者各々の作用機序より考えて、この意味において極めて合理的であるように思われる。すなわち抗生物質療法によって、その臓器内濃度ないしは病巣内濃度を向上せしめる他に、蛋白分解酵素の併用によって、炎症々状の緩解、病巣部壊死組織の排除等の作用が加わって、感染病巣の治癒が促進される。

蛋白分解酵素の臨床的応用についてはすでに多数の報告があり、抗生物質との併用療法に関しても石田ら⁴⁾の基礎的検討および外科的感染症における検討があり、泌尿器科領域においても稲田ら⁵⁾の Kimopsin、稲田・桐山⁶⁾ および稲田・蛭多ら⁷⁾の Bromelain に関する報告その他があり、いずれも抗生物質との併用を行なった際にはその有用性を認めている。

われわれは尿路感染症に対して、抗生物質を投与する際に、同時に蛋白分解酵素 TSP 錠を1日6錠投与して、抗生物質単独治療をおこなった症例と対比し検討を加えた。

その結果、急性膀胱炎に対する抗生物質とTSP 錠の併用効果は、全体として86.7%に有効であり、抗生物質と TSP 錠の placebo 投与群の臨床効果は有効率76.7%であって、明らか

に TSP 錠併用群の方が優れているという成績が得られた。そしてこの効果の差を自覚症状、尿所見、尿中細菌の各項目についてしらべた結果、自覚症状の改善という点ではあまり差が見られないが、尿所見、尿中細菌などの他覚的所見の改善という点に有意の差が見られた。

本治験の対象には先述のごとく、急性膀胱炎患者のみ70例を選び、これを10例宛7群に分ち、3種の抗生物質とTSP錠との併用効果を、それぞれTSP錠のplacebo投与群と比較し、その中1群では他の消炎剤併用の場合の効果とも比較検討したのであるが、各群10例というのは患者を対象とした場合、統計的に跳めるのは数の上から充分とはいえない

しかし、われわれは同数の対象をとり、しかもその対象を出来るだけ同一条件のものとする必要から、尿路感染症中、最も単純な急性膀胱炎患者を本検査の対象としたわけである。すなわち、単純な急性膀胱炎患者と慢性尿路感染症では、治療効果は使用薬剤よりもむしろ原疾患の性質如何によって左右されることが大きいので、一応今回の治験の対象にはしなかったが、本薬剤の特性ないし薬理作用から考えると、尿路感染に対するTSP錠と抗生物質との併用療法は、急性炎症よりもむしろその効果が期待され、当然対照群との間の効果の差も大きいものと考えられる。

V 結 び

70例の急性膀胱炎患者を7群に分ち、その中3群にはTSP錠を、他の3群には対照としてTSP錠のplaceboを1日6錠、5日間投与し、さらに他の1群では他種消炎酵素剤を5日間投与し、その各群にそれぞれ3種の抗生物質を併用して、高安氏試案配点法に従ってTSP錠の尿路感染症に対する抗生物質との併用効果を検討した。その結果、TSP錠を投与した場合の方が、placebo投与群に比し臨床効果が明らかに優れており、これは主として尿所見、尿中細菌などの他覚的所見の改善が優れていることによるものであった。

文 献

- 1) Innerfield, I., Schwarz, A. and Angrist, A.: J. Clin. Invest., **31**: 1049, 1952.
- 2) Martin, G. J., Brendel, R. and Beiler, J. H.: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., **86**: 636, 1954.
- 3) 高安他・日泌尿会誌, **57**: 491, 1966.
- 4) 石井・石引他: Chemotherapy, **14**: 114, 1966.
- 5) 稲田他: 泌尿紀要, **10**: 47, 1964.
- 6) 稲田・桐山: 泌尿紀要, **11**: 532, 1965.
- 7) 稲田・蛭多他: 泌尿紀要, **11**: 794, 1965.

(1967年10月9日 特別掲載受付)